

AUS DEM FORSCHUNGSLABORATORIUM
DER NEUROLOGISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK BASEL
Direktor: Prof. Dr. H. E. KAESER

Das Verhalten des Serum-Cholesterins bei Patienten mit Multipler Sklerose

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Martha Lienhardt

von Einsiedeln SZ

1965

ZÜRICH 1966

ART. INSTITUT ORELL FÜSSLI AG, ZÜRICH

Das Verhalten des Serum-Cholesterins bei Patienten mit Multipler Sklerose

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Martha Lienhardt

von Einsiedeln SZ

ZÜRICH 1966

ART. INSTITUT ORELL FÜSSLI AG, ZÜRICH

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von Prof. Dr. *H. E. Kaeser*

Tag der Promotion: 22. Dezember 1965



Erschienen im Schweizer Archiv für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie
Band 93, 2, 258-270 (1966)

Das Verhalten des Serum-Cholesterins bei Patienten mit Multipler Sklerose

Von M. LIENHARDT

A. Einleitung

Die vorliegende Untersuchung stellt einen Versuch dar, von der Seite des Lipidstoffwechsels vermehrten Einblick in das pathogenetische Geschehen der Multiplen Sklerose (MS) zu gewinnen. Das Studium der Literatur führt in dieser Hinsicht zu teilweise recht widersprüchlichen Ergebnissen. Im besonderen ist es noch ganz ungeklärt, ob dem Serum-Cholesterin in der MS-Forschung irgendeine Bedeutung zukommt.

Im Demyelinisierungsherd selbst konnten zwar *Plum* und *Hansen* [15] das Auftreten von Cholesterinestern nachweisen, während man sonst in der weißen Substanz nur unverestertes Cholesterin findet. Ebenso konnten *Wüthrich* und *Honegger* [25] mit dünnsschichtchromatographischer Analyse der weißen Substanz zeigen, daß in den Demyelinisierungsherden Cholesterinester, Fettkörnchenzellen und Glykolipide vorhanden sind und gegen die Peripherie hin in der Konzentration abnehmen, wogegen in der Peripherie Cholesterin, Cerebroside und Sphingomyeline zunehmen.

Mit solchen Umbauprozessen im pathologisch betroffenen Gewebe dürften auch die Veränderungen, welche im Liquor von MS-Patienten anzutreffen sind, im Zusammenhang stehen. So fand *Plum* [14] bei den aktiven Fällen einen markanten Anstieg des Gesamtcholesterins, während er zwischen den Werten der intakten MS-Fälle und denen anderer neurologischer Erkrankungen keinen Unterschied feststellte. Im Vergleich zu einer ähnlichen Gruppe von Patienten mit Affektionen des Zentralnervensystems, wie Infektion, Neoplasma, Amyotropher Lateralsklerose und MS, findet aber *Poser* [16] einen deutlich geringeren Durchschnitt bei Normalen. Bei der MS steigen die Höchstwerte mit dem Grade der Aktivität.

Wenn man berücksichtigt, daß der Cholesterinspiegel des Liquors etwa 300- bis 400mal tiefer liegt als derjenige des Serums, so ist nicht zu erwarten, daß sich Veränderungen des Liquor-Cholesterins im Serumspiegel niederschlagen. Um so erstaunlicher ist es, daß sowohl *Jones et al.* [10] als auch *Dobin* und *Switzer* [5] bei MS einen Anstieg des Gesamtcholesterins und der

Cholesterinester feststellten. Demgegenüber fand *Sercl* [19] beim Vergleich von Serumwerten von 55 MS-Kranken mit solchen von 55 Gesunden unveränderte Werte des Gesamtcholesterins und des freien Cholesterins, während die Werte der Cholesterinester bei den MS-Kranken deutlich erniedrigt waren. Auch verschiedene andere Autoren [3, 6, 23] konnten keine Veränderung der Blutcholesterinwerte bei MS-Kranken nachweisen.

Die Ansichten über Cholesterinbefunde bei MS divergieren demnach beträchtlich. Jedenfalls könnte man – vorausgesetzt, daß die Ergebnisse von *Jones* und von *Dobin* und *Switzer* zutreffen – diese nicht einfach als Folge sehr langsamer und quantitativ unergiebigere Veränderungen in gewissen Partien des Hirns und des Rückenmarks sehen, sondern müßte viel allgemeinere Störungen auch im Stoffwechsel der Blutlipide annehmen. Hierbei wird man natürlich unwillkürlich an die Hypothese von *Swank* [21] erinnert. Nach den Untersuchungen von *Swank* [21] soll es sich bei der MS um eine erhöhte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke handeln, welche häufig durch übermäßige Fetteinnahme bedingt ist. Dadurch soll es zu einer Störung der Suspensionsstabilität des Blutes kommen, wobei die Zellen des Blutes zusammenkleben und als Emboli die Kapillaren verschließen. Die Zirkulation wird verlangsamt. Es erfolgt eine Hypoxie des Nervengewebes. Darauf resultiert wieder eine Erhöhung der Permeabilität. Es können dabei toxische Substanzen die Schranke durchbrechen und zu einer Demyelinisierung und totalen Destruktion des Nervengewebes führen.

Im Zusammenhang mit den *Swankschen* Untersuchungen wäre es natürlich erwünscht, mehr über den Fettstoffwechsel zu wissen und an einem großen Kollektiv mehrere Lipidfraktionen zu bestimmen. Da wir zurzeit aber nur über eine große Serie von Analysen des Serum-Cholesterins verfügen, müssen wir unsere Untersuchung auf diese eine Lipidfraktion beschränken. Im Hinblick auf die vorhin besprochenen, bei MS erhöhten Cholesterinwerte im Liquor und die möglicherweise ähnlichen Befunde im Serum, könnte unter Umständen schon eine Serumcholesterinbestimmung für die klinische Diagnose wichtig sein.

Alle diese Ergebnisse scheinen aber illusorisch, solange nicht vorerst die Frage alters- und geschlechtsbedingter Unterschiede im Cholesterinspiegel des Serums eindeutiger abgeklärt ist.

B. Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der Cholesterinwerte

Die Bestimmungen an 160 gesunden Männern und Frauen durch *Malmcrona* [13] ergaben einen Anstieg des Gesamtcholesterins und des an Beta-Lipoprotein gebundenen Cholesterins bei den Männern bis zum Alter von

60 Jahren; nachher sinken die Werte. Bei den Frauen ergaben sich gleiche Werte vor und nach 50 Jahren.

Tourtelotte [22] stellte beim Vergleich von 27 gesunden Männern und Frauen zwischen 20 und 34 Jahren eine altersabhängige Zunahme des Cholesterins fest, bei den Männern relativ niedrigere Werte als bei den Frauen.

In einer umfassenden Arbeit verglichen *Cloarec* et al. [4] Ergebnisse verschiedener Autoren. Daraus ergibt sich folgendes Bild: Der Cholesteringehalt bleibt vom Kleinkind bis zum Erwachsenenalter relativ konstant. Dann erfolgt eine Zunahme bis zum 60. oder 70. Altersjahr. Später nehmen die Werte wieder ab. Bei den Frauen erfolgt die Abnahme der Cholesterinwerte etwas später. Nach Angaben von *Cloarec* [4] fand *Keys* [11] die Cholesterinwerte bei Frauen allgemein etwas erhöht, während *Linholm* [12] nur bei den Frauen über 50 Jahren etwas höhere Werte als bei den Männern in diesem Alter feststellte. Andere Autoren fanden keinen großen Unterschied in den beiden Geschlechtern (vgl. hierzu auch die von *Henry* [9] gegebene Alters- und Geschlechtsverteilung in Abb. 2b).

Auch aus der Tatsache, daß ein deutlicher Anstieg der Beta-Lipoproteine im Alter zu beobachten ist [2, 8], kann man indirekt schließen, daß das Cholesterin entsprechend zunimmt, da dieses den Hauptanteil der in dieser Serumproteinfraktion enthaltenen Lipide darstellt. *Burstein* [2] stellte bei seinen Beta-Lipoproteinbestimmungen an 437 Männern und 281 Frauen, abgesehen vom altersmäßig bedingten Anstieg, bei den weiblichen Probanden durchschnittlich niedrigere Werte fest. Diese Geschlechtsdifferenz ist in der Arbeit von *Hartmann* [8] nicht beschrieben, da seine über 5000 Untersuchungen hauptsächlich an Männern vorgenommen wurden und den bekannten Altersgang bestätigten.

Gherondache [7] sieht den Anstieg des Gesamtcholesterins im Zusammenhang mit der hormonellen Aktivität der Frau, was jedoch fraglich erscheint, da offensichtlich auch bei Männern ein Anstieg zu sehen ist.

Gesamthaft gesehen kommt man demnach zum Schluß, daß der altersmäßige Anstieg der Serumcholesterinwerte eine nicht zu vernachlässigende Tatsache darstellt. Wir haben darum bei unserer Untersuchung diesem Punkt besondere Beachtung geschenkt und, im Gegensatz zu den bisherigen Arbeiten über die Cholesterinwerte bei MS, das jeweilige Alter und das Geschlecht mitberücksichtigt.

C. Methode und Krankengut

Das Gesamtcholesterin wurde mit der in diesem Labor üblichen Methode mit Hilfe der *Liebermann-Burchard*-Reaktion unter der Verwendung des modifizierten Reagenz nach *Huang* bestimmt (Detail siehe [17, 20]). Um möglichen Tagesschwankungen Rechnung zu tragen [20], wurden alle Bestimmungen mit Nüchternserum gemacht, welches am Morgen zwischen 7 und 8 Uhr entnommen wurde.

Es wurden 605 Seren der folgenden Gruppen untersucht:

- A: 63 Normale (37 Frauen, 26 Männer): völlig gesunde ärztliche und technische Mitarbeiter und Hauspersonal.
- B: 252 aktive MS (145 Frauen, 107 Männer): das heißt prozeßhafte Zustände (schubweise oder chronisch progrediente Formen).
- C: 115 inaktive MS (72 Frauen, 43 Männer): das heißt seit längerer Zeit stationäre oder voll remittierte Zustände.
- D: 79 zentral-destruktive Erkrankungen (30 Frauen, 49 Männer): andere Erkrankungen als MS mit Untergang zentralnervösen Gewebes.
- E: 96 peripher-neurologische und nichtneurologische Erkrankungen (43 Frauen, 53 Männer): Erkrankungen des peripheren Nervensystems mit und ohne Beteiligung anderer Organe, inklusive Diskushernien, sowie andere Erkrankungen.

Tabelle 1

Verteilung der Probanden nach Alter und Gruppe: A = Normale, B = aktive MS, C = inaktive MS, D = zentral-destruktive Erkrankungen, E = peripher-neurologische und nicht-neurologische Erkrankungen. a) Frauen, b) Männer

a)	Frauen	unter 25 Jahre	25-35 Jahre	36-46 Jahre	über 46 Jahre
	Gruppe	I	II	III	IV
	A	14	16	5	2
	B	11	42	58	34
	C	1	9	26	36
	D	4	8	7	11
b)	E	7	8	15	13
	Männer	unter 25 Jahre	25-35 Jahre	36-46 Jahre	über 46 Jahre
	Gruppe	I	II	III	IV
	A	4	12	8	2
	B	8	35	39	25
	C	2	8	10	23
	D	9	13	6	21
	E	7	15	17	14

Jede dieser Gruppen wurde nach Alter in 4 Stufen unterteilt (siehe Tabelle 1).

Von diesen Altersstufen wurde das jeweilige Durchschnittsalter und der jeweilige Mittelwert des Gesamtcholesterins berechnet und in einer Kurve graphisch dargestellt. Dabei wurden wegen der zu kleinen Anzahl in Gruppe A die Altersstufen III und IV zusammengekommen, desgleichen in Gruppe C die Stufen I und II (Abb. 1).

D. Ergebnisse

1. Alter und Geschlecht

Unabhängig von der Krankheit sieht man eine Zunahme des Gesamtcholesterins bis zu einem gewissen Alter (35 bis 40 Jahre), wobei alle untersuchten Kollektive praktisch den gleichen Verlauf aufweisen. Bei Patienten über 40 Jahren scheinen dann allerdings Unregelmäßigkeiten einzutreten, indem beispielsweise die zentralen und peripher-neurologischen Erkrankungen eher wieder abnehmende Werte aufweisen, im Gegensatz zu den Normalen und den MS-Patienten. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß gerade bei diesen erstgenannten Krankheitsgruppen die verschiedenen Altersstufen zahlenmäßig etwas schwach besetzt sind. Die eingangs erwähnte Divergenz verschiedener Autoren bezüglich Geschlechtsunterschiede, scheint

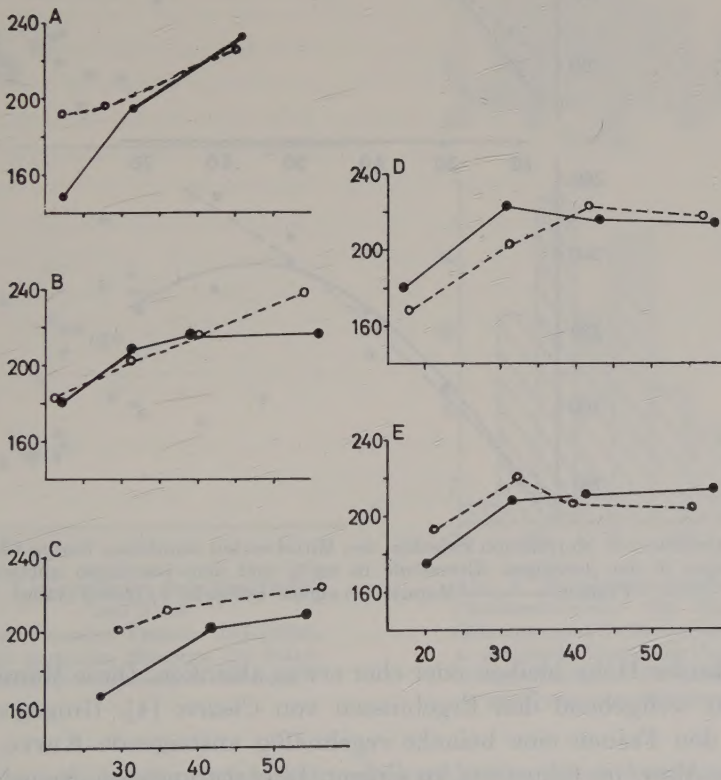


Abb. 1. Korrelation zwischen Alter (Abszisse) und Gesamtcholesterinwert in mg% (Ordinate). — — — Frauen, ——— Männer. A = Normale, B = aktive MS, C = inaktive MS, D = zentral-destruktive Erkrankungen, E = peripher-neurologische und nichtneurologische Erkrankungen.

sich auch in den vorliegenden Resultaten widerzuspiegeln. Im besten Fall kann eine gewisse Tendenz zu höheren Werten bei Frauen als bei Männern festgestellt werden.

Für alle 4 Altersgruppen wurde der Mittelwert und das mittlere Alter des ganzen Krankengutes, getrennt nach Geschlecht, berechnet. Diese Kurve, die wir Sollwertkurve nennen, zeigt bei den Männern im Alter unter 31 Jahren deutlich geringere Werte, welche steil ansteigen, im mittleren Alter die Kurve der weiblichen Patienten überschneiden und dann in späterem Alter

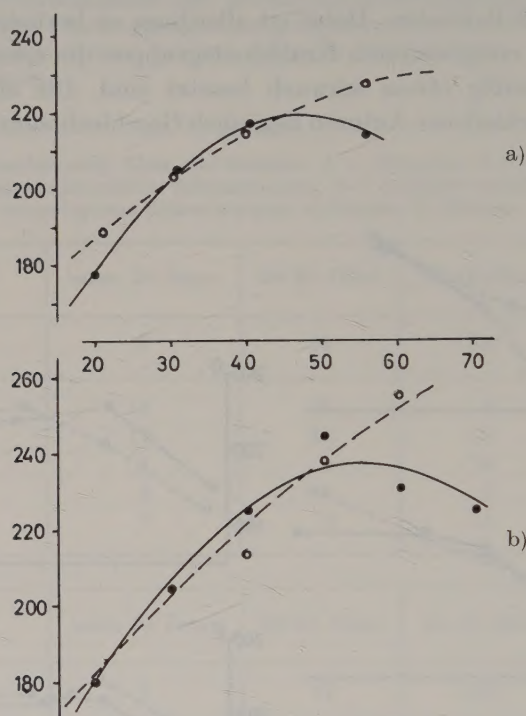


Abb. 2. Sollwertkurve. Korrelation zwischen den Mittelwerten sämtlicher Serum-Cholesterinbestimmungen in der jeweiligen Altersstufe in mg% und dem jeweiligen mittleren Alter. — — — Frauen, — Männer, a) eigene Befunde, b) Henry (1964).

auf konstanter Höhe bleiben oder eher etwas absinken. Diese Männerkurve entspricht weitgehend den Ergebnissen von Cloarec [4]. Hingegen ergibt sich bei den Frauen eine beinahe regelmäßig ansteigende Kurve, die im mittleren Alter, im Gegensatz zu einigen Literaturangaben, keine höheren Werte gegenüber den Männern zeigt (Abb. 2a). Beide Kurven weisen, wenn auch auf einem etwas niedrigeren Niveau große Ähnlichkeit mit den summarischen Verlaufswerten von Henry [9] auf (Abb. 2b).

2. Normalbereich

Die gesicherte Altersabhängigkeit und eventuelle Geschlechtsabhängigkeit haben wir zu umgehen versucht, indem wir die Resultate in Form eines Index ausdrückten. Dabei ist der Index, gleich wie beispielsweise bei der Beta-Lipoproteinbestimmung, definiert als: gemessener Wert, geteilt durch

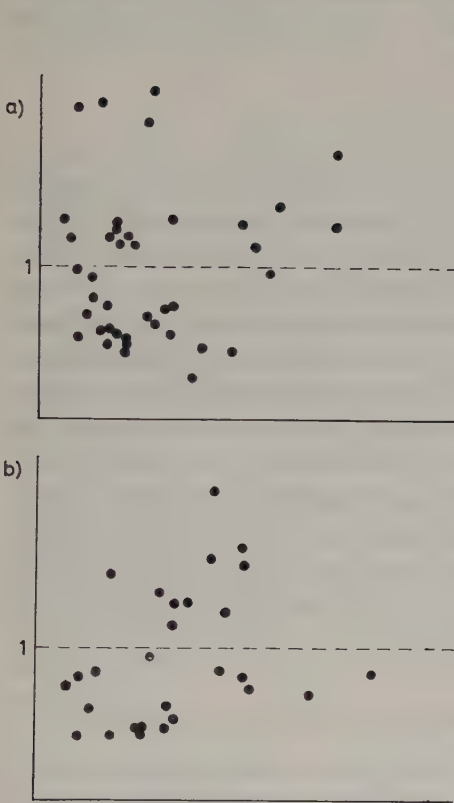


Abb. 3. Korrelation zwischen Index und Alter
a) bei normalen Frauen (37 Fälle),
b) bei normalen Männern (26 Fälle).
Gestrichelte Abszisse = Sollwert.

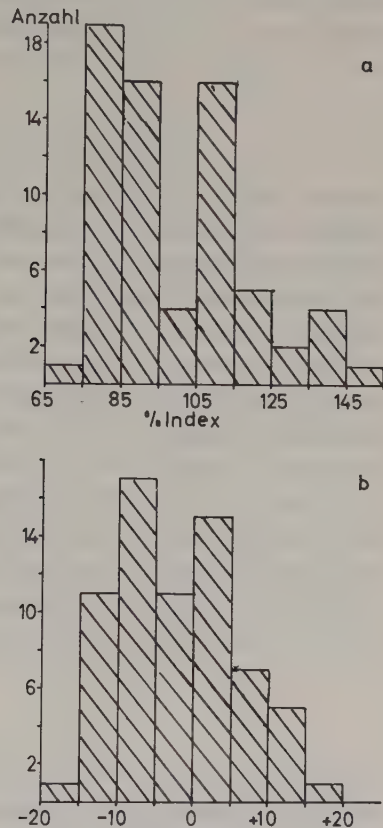


Abb. 4. Häufigkeitsverteilung der Cholesterinwerte von Normalen (Männern und Frauen gesamthaft)
a) natürliche Verteilung (% Index),
b) logarithmische Verteilung (Abweichung vom Mittelwert).

Sollwert des entsprechenden Alters und Geschlechts. Diese Ausdrucksweise hat den Vorteil, daß es unabhängig vom Alter und vom Geschlecht nur einen einzigen Normalbereich gibt und die verschiedenen Krankengruppen gültig miteinander vergleichbar sind. Die Indexwerte für normale Frauen

und Männer sind in Abb. 3 dargestellt. Die Mittelwerte beider Geschlechter sind mit je 0,99 erwartungsgemäß identisch; die Streuung des Männerkollektivs ist nur um ein Geringes kleiner als diejenige der Frauengruppe, so daß ein gemeinsamer Normalbereich des Index berechnet werden kann. Da die Indexwerte, wie Abb. 4a zeigt, stark einseitig verteilt sind, darf der Streubereich nicht im natürlichen Maßstab errechnet werden. Durch Logarithmieren kann eine der Normalverteilung zumindest ähnliche Kurvenform erzielt werden; auf dieser Basis berechnet, müssen wir den Normalbereich des Index mit 0,68 bis 1,43 einsetzen.

3. Neurologische Erkrankungen

In analoger Weise wurden Indices für die verschiedenen Krankheitsgruppen berechnet. Dabei kommt man beim Vergleich mit den Normalwerten zum Ergebnis, daß keine Gruppe stark vom Sollwert abweicht. Weder bei der aktiven noch bei der inaktiven MS sieht man eine wesentliche Differenz gegenüber den Normalen, wenn man davon absieht, daß Männer mit aktiver MS in jüngeren Jahren möglicherweise höhere Werte aufweisen als die gleichaltrigen Normalkontrollen. Dies scheint aber keine krankheitsspezifische Besonderheit zu sein, da die übrigen Krankheitsgruppen, mit Ausnahme der inaktiven MS, denselben Effekt zeigen.

Andererseits läßt ein Vergleich der Krankheitskollektive B und C in Abb. 1 eine nicht unbeträchtliche Differenz zwischen aktiven und inaktiven männlichen MS-Patienten erkennen. Da sich dieselbe Erscheinung bei den entsprechenden weiblichen Kollektiven nicht wiederholt, ist eine Deutung dieses Befundes sehr problematisch.

4. Vergleich mit immunologischen Untersuchungen

Die eben gemachte Feststellung, daß aktive männliche MS-Patienten höhere Cholesterinwerte aufweisen als inaktive männliche MS-Kranke, erinnert an einen ähnlichen Befund auf einem ganz anderen Gebiet, nämlich an die Tatsache, daß aktive MS-Patienten viel häufiger Serumantikörper gegen Hirngewebe nachweisen lassen als inaktive. Man kann sich deshalb die Frage stellen, ob zwischen den Cholesterinwerten und dem immunologischen Resultat ein gewisser Zusammenhang besteht, ist doch Cholesterin ein Bestandteil der Zellmembran, welche bei Prozessen mit zentralnervöser Gewebsdestruktion zerfallen und als antigenes Material zur Wirkung gelangen kann. Zwar ist kaum anzunehmen, daß die relativ geringe Menge Cholesterin, welche bei einem solchen Gewebeerfall frei werden könnte, sich direkt in einem meßbaren Anstieg der Serumcholesterinwerte manifestiert. Wird die

positive immunologische Reaktion aber gleichsam als Aktivitätstest für den Prozeß des Gewebeerfalls angenommen, so ließe sich zumindest feststellen, ob mit dieser Phase des pathologischen Geschehens Stoffwechselstörungen im Bereich der Lipide parallel gehen. Eine solche Vermutung wäre nach verschiedenen schon zitierten Autoren [14, 16, 21] nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen. Bei den 63 aktiven MS-Fällen mit positivem immunologischem Test (37 Frauen, 26 Männer) ließ sich jedoch keine Korrelation zum Cholesterinwert erkennen.

5. Einfluß von ACTH auf die Cholesterinwerte

Seit einigen Jahren durchgeführte Kuren mit ACTH haben einen günstigen Einfluß auf das Krankheitsgeschehen der MS gezeigt. Die Tatsache, daß die Serumcholesterinwerte beim M. Cushing erhöht sind, läßt eventuell vermuten, daß während einer ACTH-Kur ebenfalls eine Stoffwechselveränderung in diesem Sinne anzutreffen wäre. Im Hinblick auf die eingangs erwähnte Theorie einer veränderten Suspensionsstabilität des Blutes durch erhöhte Lipidwerte wäre zwar eine solche Wirkung nicht gerade wünschenswert. Umgekehrt müßte man sich nach dieser Theorie eigentlich vorstellen, daß sich der remittierende Einfluß von ACTH auf die aktive MS in einer Erniedrigung der Serumlipidwerte manifestiert. Es hat uns deshalb interessiert, bei einer Anzahl unserer Fälle den Einfluß des ACTH auf die Serumcholesterinwerte zu untersuchen. Dabei stellten wir fest, daß bei den einen Patienten die Werte während der Kur eher zu-, bei den andern eher abnehmen, wobei die Längsschnittkurven aber einen unregelmäßigen und willkürlichen Verlauf nehmen, so daß zwischen den Werten während der Kur und denen vor oder nach der Kur kein wesentlicher Unterschied erkannt werden kann.

E. Diskussion

Beim Studium der Literatur hat sich mit einiger Wahrscheinlichkeit eine Abhängigkeit des Serum-Cholesterins vom Alter und Geschlecht ergeben. Hierbei darf man auch an die Untersuchungen von *Wüthrich* [24] erinnern, der zeigen konnte, daß auch bei einer anderen Spezies, nämlich Kaninchen, eine ausgesprochene Geschlechtsdivergenz besteht. Wir haben deshalb dieser Frage bei unseren Untersuchungen besondere Aufmerksamkeit geschenkt und sind in großen Zügen zur gleichen Erkenntnis gelangt, indem wir eine sichere Altersabhängigkeit feststellen konnten; die Geschlechtsabhängigkeit kommt weniger deutlich zum Ausdruck und bleibt insofern etwas diskutabel.

Als erstes ging es sodann darum, einen Normalbereich festzulegen, womit die anderen Gruppen verglichen werden können. Um den obigen beiden Tat-

sachen Rechnung zu tragen, haben wir versucht, die Resultate in Form von Indexwerten festzuhalten. Dies ist besonders dem Kliniker von Nutzen, weil dieser Index das Kontinuum erfaßt und nicht dazu zwingt, willkürliche Altersstufen und damit eine Vielzahl von variierenden Normbereichen festzulegen.

Bei unseren Untersuchungen der Serum-Cholesterinwerte von MS-Kranken und anderen neurologischen Patienten finden wir praktisch keinen Unterschied zu den Werten bei Normalen, wenn man davon absieht, daß bei jungen MS-Patienten die Werte durchschnittlich etwas höher liegen als bei Normalen derselben Altersstufe. Versucht man diese Befunde im Zusammenhang mit der *Swankschen* Hypothese [21] zu sehen, wonach die Ursache der MS in einer Störung des Fettstoffwechsels mit anschließender Permeabilitätsänderung der Blut-Hirn-Schranke bestehen soll, so gelangen wir zur Feststellung, daß diese Hypothese in unseren eigenen Ergebnissen keine Stütze findet.

Wir stellen weiter fest, daß inaktive männliche Fälle von MS niedrigere Werte zeigen als aktive. Diesen letzten Punkt haben wir etwas näher betrachtet, im Zusammenhang mit der Tatsache, daß auch bei den immunologischen Untersuchungen am gleichen Krankengut die inaktiven Patienten weniger positive Reaktionen zeigen als die aktiven. Überdies ist aus den Versuchen von *Wüthrich* [24] bekannt, daß bei Provokation einer experimentellen allergischen Enzephalitis (EAE) der Serumcholesterinspiegel der erkrankten Tiere auf fast den doppelten Betrag ansteigt. Diese Befunde haben zur Frage berechtigt, ob zwischen der immunologischen Reaktion und den Cholesterinwerten eine Korrelation bestehe, was sich jedoch nicht bestätigen ließ; eine Feststellung, die insofern von besonderem Interesse ist, als auch im Tierversuch die Cholesterinerhöhung nicht an die immunologische Reaktion direkt gebunden scheint, weisen doch auch die durch Mikroemboli allein, also auf mechanischem Weg geschädigten Tiere praktisch dieselbe Erhöhung auf. Auch bei Berücksichtigung des Alters sind keine Parallelen zwischen dem Serum-Cholesterin und den schon von *Schaer* [18] untersuchten Werten der Lipoproteinlipase zu entdecken. Ebenso hat die Therapie mit ACTH keinen Einfluß auf den Cholesterinspiegel.

Auf Grund obiger Befunde läßt sich erwägen, ob nicht gewisse Differenzen, welche in der Literatur gefunden werden, eine Folge von nicht berücksichtigter Geschlechts- und Altersabhängigkeit sind.

Schließlich ist zu bemerken, daß die Streuung der Cholesterinwerte so groß ist, daß eine Cholesterinbestimmung für die Diagnostik in der Neurologie nur dort von Bedeutung ist, wo es sich um Erkrankungen handelt, die mit ausgeprägten Lipidstörungen einhergehen, wie etwa die Arteriosklerose.

Zusammenfassung

1. Mit Hilfe der Reaktion nach *Huang* wurde das Gesamtcholesterin von 605 Seren bestimmt. Das Patientengut wurde aufgeteilt in 5 Gruppen: A = Normale, B = aktive MS, C = inaktive MS, D = zentral-destruktive Erkrankungen, E = peripher-neurologische und nichtneurologische Erkrankungen. Es wurde eine weitere Unterteilung nach Geschlecht und nach Altersstufen vorgenommen.

2. Die in der Literatur gefundene Altersabhängigkeit läßt sich bestätigen, indem eine Zunahme des Gesamtcholesterins bis zum Alter von 35 bis 40 Jahren bei allen Gruppen nachweisbar ist; bei den Patienten über 40 Jahren zeigt sich keine einheitliche Tendenz (Männer konstant; Frauen weiter ansteigend).

3. Eine Geschlechtsdifferenz war nicht eindeutig nachweisbar.

4. Um die verschiedenen Krankheitsgruppen unter Umgehung der Alters- und Geschlechtsabhängigkeit miteinander vergleichen zu können, wurde ein Index (gemessener Wert/Sollwert) geschaffen, dessen Normalbereich 0,68 bis 1,43 beträgt.

5. Keine der Patientengruppen weicht wesentlich von dieser Norm ab. Einzig aktive und inaktive männliche MS-Kranke fallen durch eine ungewöhnlich große Differenz relativ zueinander auf.

6. Zu den gleichzeitig untersuchten Ergebnissen eines immunologischen Testes besteht keine Korrelation, ebenso nicht zur Aktivität der Lipoproteinlipase und zur Wirkung von ACTH nach therapeutischer Verabreichung.

Résumé

1. Le taux du cholestérol total est dosé dans 605 serums à l'aide de la réaction de *Huang*. Les patients sont divisés en 5 groupes: A = normaux, B = MS actives, C = MS inactives, D = maladies avec destruction nerveuse cérébrale, E = maladies neurologiques périphériques et non-neurologiques. Une division ultérieure est faite d'après le sexe et l'âge.

2. La dépendance de l'âge décrite dans la littérature est confirmée en trouvant une augmentation du cholestérol total jusqu'à l'âge de 40 ans. Les patients au-dessus de cet âge ne montrent pas une tendance uniforme, les hommes restant constants, les femmes augmentant ultérieurement.

3. Une différence de sexe ne peut pas être prouvée avec sûreté.

4. Pour pouvoir comparer les différentes groupes diagnostiques – en évitant la dépendance de l'âge et du sexe – les résultats sont exprimés sous forme d'un index (valeur mesurée/valeur calculée) dont les paramètres normaux sont de 0,68 à 1,43.

5. Les groupes de patients ne diffèrent pas essentiellement de cette norme. Seule la différence entre les malades masculins atteints de sclérose en plaques actifs et inactifs dépassent la déviation habituelle.

6. Il n'y a pas de corrélation avec les résultats d'un teste immunologique ni avec l'activité de la lipase lipoprotéinique ni avec l'effet thérapeutique de l'ACTH.

Summary

1. The total cholesterol of 605 human sera is determined according to *Huang*. Patients were divided into 5 subgroups: A = normals, B = active MS, C = inactive MS, D = diseases with central nervous destruction, E = peripheral neurological and non-neurological diseases. A further subdivision according to sex and age is included.

2. In agreement with the literature a shift depending on age is found insofar as an increase in total cholesterol is seen up to the age of 40. Patients above 40 years do not show a definite tendency, men staying at the same level, women increasing further on.

3. There is no proof of a clean cut sex difference.

4. In order to compare the different groups of diseases, eliminating sex and age dependences, an index (value found/empirical mean) is calculated whose normal range amounts to 0,68–1,43.

5. No patient group differs essentially from this normal range except for active and inactive male MS patients showing an unusual difference relative to each other.

6. There is no correlation with neither the results of an immunological test nor with the activity of lipoprotein lipase nor with the effect of ACTH therapy.

Für die Anleitung und die wertvollen Ratschläge bei der Auswertung der Ergebnisse sowie für die statistischen Berechnungen bin ich Herrn Dr. *H.P. Rieder* zu großem Dank verpflichtet. Ferner danke ich Herrn PD Dr. *R. Wüthrich* für die Unterstützung und Kritik dieser Arbeit.

Schrifttum

- [1] *Baker R.W.R., Hazel Sanders, Thompson R.H.S. and Zilkha K.J.*: Serum cholesterol linoleate levels in multiple sclerosis. *J. Neurol., Neurosurg. and Psychiat.* 28, 212–217 (1965).
- [2] *Burstein M.*: Les lipoprotéines du plasma humain. *Bull. schweiz. Akad. med. Wiss.* 17, Fasc. 1–4, 92–110 (1961).
- [3] *Chiavacci L.V. und Sperry W.M.* (1952): zitiert nach [1].
- [4] *Cloarec M., Cottet J., Bourguignon A., Lemaire A.*: Colloque international sur le cholestérol. Extrait du livre des rapports. (Sep. ohne Bandseiten und Jahreszahl.)
- [5] *Dobin N.B. und Switzer J.L.* (1954): zitiert nach [1].
- [6] *Fog T.* (1951): zitiert nach [1].
- [7] *Gherondache C.M.*: Physiologic Variations in the Cholesterol Esterifying Activity of Serum. *J. clin. Endocrin.* 23, 10, 1024–2028 (1963).
- [8] *Hartmann G.*: Triangel, Bd. IV, 227–231 (1963–1964).
- [9] *Henry R.J.*: Clinical Chemistry; Principals and Technics. p. 862. Harper and Row, New York 1964.
- [10] *Jones H.H., Jones H.H. Jr. and Bunch L.D.* (1950): zitiert nach [1].
- [11] *Keys*: zitiert nach [4].
- [12] *Linholm*: zitiert nach [4].
- [13] *Malmcrona R.*: Total serum-cholesterol and cholesterol in electrophoretically identified alpha and beta lipoprotein in healthy subjects. *Särtryck of Nordisk Medicin.* 64, 1157 (1960).
- [14] *Plum C.M.*: The cholesterol content of cerebrospinal fluid with special regard to the occurrence in cases with multiple sclerosis. *Acta psychiat. et neurol. scand.* 35, Suppl. 148, 79 (1960).
- [15] *Plum und Hansen*: zitiert nach [14].
- [16] *Poser Ch. M. und Curran G. L.*: Cerebrospinal Fluid Free Cholesterol as Index of Activity of Multiple Sclerosis and Allied Diseases. *A.M.A. Arch. of Neurol. and Psychiat.* 80, 304–313 (1958).

- [17] *Rieder H.P.*: Labor-interne Vorschrift (1962).
- [18] *Schär J.*: Das Verhalten der Lipoproteinlipase bei Multipler Sklerose und anderen neurologischen Erkrankungen. Diss. Basel.
- [19] *Sercl M., Kovarik J. and Jieha J.*: Etude des valeurs des lipides du serum sanguin en cas de sclérose en plaques. *Acta neurol. scand.* 37/4, 317-324 (1961).
- [20] *Stöckli Ch.*: Zur Frage der Tagesschwankungen des Serum-Cholesterins. Diss. Basel.
- [21] *Swank R.L.*: A. Biochemical Basis of Multiple Sclerosis. American Lecture Series 417, 1-188 (1961). Charles C. Thomas Publisher, Springfield, Illinois, USA.
- [22] *Tourtelotte W.W.*: Study of lipids in cerebrospinal fluid. VI. The normal lipid profile. *Neurology, Minneap.* 9, 6, 375-383 (1959).
- [23] *Wilmot V.A. und Swank R.L.*: (1952) zitiert nach [1].
- [24] *Wüthrich R.*: Probleme der experimentellen allergischen Enzephalomyelitis. *Bibl. psychiat. neurol.* 125, 1-66 (Karger, 1964).
- [25] *Wüthrich R. und Honegger C.G.*: Lipidveränderungen in der weißen Gehirns substanz bei Multipler Sklerose. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 184, 255-263 (1963).

